

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. Juli 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/062639 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/00,  
A23G 3/30, A23L 1/22, B01J 13/02

[DE/DE]; Danziger Strasse 31, 41352 Korschbroich  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014600

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, US.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. Dezember 2003 (19.12.2003)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(30) Angaben zur Priorität:  
103 00 187.5 8. Januar 2003 (08.01.2003) DE

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): COGNIS DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG  
[DE/DE]; Henkelstrasse 67, 40589 Düsseldorf (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FABRY, Bernd

(54) Title: CHEWING GUM COMPOSITION WITH VEGETAL ADDITIVES

(54) Bezeichnung: KAUGUMMIZUSAMMENSETZUNG MIT PFLANZLICHEN WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to novel chewing gum compositions containing (a) a water-insoluble base part, (b) a water-soluble part, and (c) plant extracts which are selected from the group comprising *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Vitis vitifera*, *Olea europensis*, *Trifolium pratense*, *Salix (alba)*, *Harpagophytum procumbens* and mixtures thereof.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen werden neue Kaugummizusammensetzungen, enthaltend (a) einen wasserunlöslichen Basisanteil, (b) einen wasserlöslichen Anteil, und (c) Extrakte von Pflanzen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Vitis vitifera*, *Olea europensis*, *Trifolium pratense*, *Salix (alba)*, *Harpagophytum procumbens* sowie deren Gemischen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/062639 A1

# **Kaugummizusammensetzung mit pflanzlichen Wirkstoffen**

## **Gebiet der Erfindung**

Die vorliegende Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Nahrungsmittel und betrifft neue Kaugummizusammensetzungen mit speziellen pflanzlichen Wirkstoffen sowie die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Kaugummizubereitungen.

## **Stand der Technik**

Schon die Naturmedizin vieler Völker macht bis zum heutigen Tage Gebrauch von der Vielfalt chemischer Wirkstoffe, die in Pflanzen enthalten sind und aus diesen in mehr oder weniger reiner bzw. konzentrierter Form durch Extraktion mit Wasser gewonnen werden können. Auch heute vergeht kaum ein Tag, an dem nicht ein neuer pflanzlicher Wirkstoff entdeckt wird, der sich dann als pharmakologisch wirksam erweist. Typische Beispiele sind die im Wein enthaltenen Polyphenole, die dem Herzinfarkt vorbeugen oder pflanzliche Hormone vom Isoflavontyp, die Bestandteile des Rotklee sind und denen eine Wirkung gegen eine Vielzahl von Erkrankungen, von Klimakteriumsbeschwerden über Herz-Kreislaufkrankungen bis hin zu Alzheimer und Krebs zugeschrieben wird. Sofern es erforderlich ist, dass diese Wirkstoffe – oder die sie enthaltenen Pflanzenextrakte – nicht topisch appliziert, sondern oral aufgenommen und damit über den Stoffwechsel metabolisiert werden müssen, kommen als galenische Handelsformen in der Regel Dragees, Tabletten und dergleichen in Betracht. Diese stoßen beim Verbraucher jedoch nicht selten auf ein geringes Interesse, da ihnen stets der Makel eines Medikamentes anhaftet, welches man nicht gerne zu sich nimmt, solange keine Erkrankung vorliegt.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat folglich darin bestanden, eine neue galenische Form zur oralen Aufnahme von Pflanzenextrakten oder deren Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die einerseits vom Verbraucher akzeptiert wird und bei der andererseits

sichergestellt ist, dass die aktiven Prinzipien sich problemlos einarbeiten und ebenso leicht wieder - vorzugsweise mit zeitlicher Verzögerung – herauslösen lassen.

### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind neue Kaugummizusammensetzungen, enthaltend

- (a) einen wasserunlöslichen Basisanteil,
- (b) einen wasserlöslichen Anteil, und
- (c1) Extrakte von Pflanzen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Vitis vitifera*, *Olea europensis*, *Trifolium pratense*, *Salix (alba)*, *Harpagophytum procumbens* sowie deren Gemischen bzw.
- (c2) den in diesen Pflanzen enthaltenen Wirkstoffen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Catechinen, Flavonoiden, Quercitrinen, Resveratrolen, Flavonoidglykosiden, Isoflavonen, Isoflavonglykosiden, Iridoidglykosiden, Harpagosiden, Harpagiden, Proambiden, Anthocyanosiden und Salicylaten sowie deren Gemischen.

Die Einarbeitung der genannten pflanzlichen Extrakte bzw. der darin enthaltenen wirksamen Prinzipien in handelsübliche Kaugummizubereitungen ermöglicht eine einfache und für den Verbraucher akzeptable Möglichkeit, pflanzliche Wirkstoffe in dosierter Form aufzunehmen und auf diese Weise sowohl Alterungserscheinungen des Körpers, insbesondere der Erschlaffung der Haut vorzubeugen, als auch eine unterstützende Prophylaxe gegenüber schwerwiegenden Erkrankungen wie beispielsweise Acne vulgaris, Arthritis, Klimakteriumerscheinungen, Herz-Kreislaufkrankungen bis hin zu Alzheimer, Diabetes und sogar Krebs zu betreiben. Die Kaugummimassen können sowohl mit dem Attribut „Health Food“ vermarktet werden, die Wirkstoffe können aber genauso gut als ein Bestandteil typischer Genuss-Kaugummis vorliegen und auf diese Weise so zu sagen „nebenbei“ einen Beitrag zur Gesundheitsprophylaxe leisten.

#### Wasserunlösliche Basis

Die wasserunlösliche Basis, die auch als „Gummibasis“ bezeichnet wird (Komponente a), umfasst üblicherweise natürliche oder synthetische Elastomere, Harze, Fette und Öle, Weichmacher, Füllstoffe, Softener, Farbstoffe sowie gegebenenfalls Wachse. Der Anteil

der Basis an der Gesamtzusammensetzung macht üblicherweise 5 bis 95, vorzugsweise 10 bis 50 und insbesondere 20 bis 35 Gew.-% aus. In einer typischen Ausgestaltungsform der Erfindung setzt sich die Basis aus 20 bis 60 Gew.-% synthetischen Elastomeren, 0 bis 30 Gew.-% natürlichen Elastomeren, 5 bis 55 Gew.-% Weichmachern, 4 bis 35 Gew.-% Füllstoffe, 5 bis 35 Gew.-% Softener und in untergeordneten Mengen Zusatzstoffe wie Farbstoffe, Antioxidantien und dergleichen zusammen, mit der Maßgabe, dass sie allenfalls in geringen Mengen wasserlöslich sind.

- Elastomere

Als geeignete synthetische Elastomere kommen beispielsweise Polyisobutylene mit durchschnittlichen Molekulargewichten (nach GPC) von 10.000 bis 100.000 und vorzugsweise 50.000 bis 80.000, Isobutylen-Isopren-Copolymere („Butyl Elastomere“), Styrol-Butadien-Copolymere (Styrol:Butadien-Verhältnis z.B. 1 : 3 bis 3 : 1), Polyvinylacetate mit durchschnittlichen Molekulargewichten (nach GPC) von 2.000 bis 90.000 und vorzugsweise 10.000 bis 65.000, Polyisoprene, Polyethylene, Vinylacetat-Vinyllaurat-Copolymere und deren Gemische. Beispiele für geeignete natürliche Elastomere sind Kautschuks wie etwa geräucherter oder flüssiger Latex oder Guayule sowie natürliche Gummistoffe wie Jelutong, Lechi caspi, Perillo, Sorva, Massaranduba balata, Massaranduba chocolate, Nispero, Rosindinba, Chicle, Gutta hang kang sowie deren Gemische. Die Auswahl der synthetischen und natürlichen Elastomere und deren Mischungsverhältnisse richtet sich im wesentlichen danach, ob mit den Kaugummi Blasen erzeugt werden sollen („bubble gums“) oder nicht. Vorzugsweise werden Elastomergemische eingesetzt, die Jelutong, Chicle, Sorva und Massaranduba enthalten.

- Weichmacher

In den meisten Fällen erweisen sich die Elastomere in der Verarbeitung als zu hart oder zu wenig verformbar, so dass es sich als vorteilhaft erwiesen hat, spezielle Weichmacher mitzuverwenden, die natürlich insbesondere auch alle Anforderungen an die Zulassung als Nahrungsmittelzusatzstoffe erfüllen müssen. In dieser Hinsicht kommen vor allem Ester von Harzsäuren in Betracht, beispielsweise Ester von niederen aliphatischen Alkoholen oder Polyolen mit ganz oder teilweise gehärteten, monomeren oder oligomeren Harzsäuren. Insbesondere werden für diesen Zweck die Methyl-, Glycerin-, oder Pentareythruster sowie deren Gemische

eingesetzt. Alternativ kommen auch Terpenharze in Betracht, die sich von  $\alpha$ -Pinen,  $\beta$ -Pinen,  $\delta$ -Limonen oder deren Gemischen ableiten können.

- Füllstoffe und Texturierungsmittel

Als Füllstoffe oder Texturierungsmittel kommen Magnesium- oder Calciumcarbonat, gemahlener Bimsstein, Silicate, speziell Magnesium- oder Aluminiumsilicate, Tone, Aluminiumoxide, Talkum, Titandioxid, Mono-, Di- und Tricalciumphosphat sowie Cellulosepolymere.

- Softener und Emulgatoren

Geeignete Softener bzw. Emulgatoren sind Talg, gehärteter Talg, gehärtete oder teilweise gehärtete pflanzliche Öle, Kakaobutter, Partialglyceride, Lecithin, Triacetin und gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren mit 6 bis 22 und vorzugsweise 12 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Gemische.

- Farbstoffe und Weißungsmittel

Als Farbstoffe und Weißungsmittel kommen beispielsweise die für die Färbung von Lebensmitteln zugelassenen FD&C-Typen, Pflanzen- und Fruchtextrakte sowie Titandioxid in Frage.

Die Basismassen können Wachse enthalten oder wachsfrei sein; Beispiele für wachsfreie Zusammensetzungen finden sich unter anderem in der US Patentschrift US 5,286,500, auf deren Inhalt hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

### Wasserlöslicher Anteil

Zusätzlich zu der wasserunlöslichen Gummibasis enthalten Kaugummizubereitungen regelmäßig einen wasserlöslichen Anteil (Komponente b), der beispielsweise von Softenern, Süßstoffen, Füllstoffen, Geschmacksstoffen, Geschmacksverstärkern, Emulgatoren, Farbstoffen, Säuerungsmitteln, Antioxidantien und dergleichen gebildet werden, hier mit der Maßgabe, dass die Bestandteile eine wenigstens hinreichende Wasserlöslichkeit besitzen. In Abhängigkeit der Wasserlöslichkeit der speziellen Vertreter

In Abhängigkeit der Wasserlöslichkeit der speziellen Vertreter können demnach einzelne Bestandteile sowohl der wasserunlöslichen wie auch der wasserlöslichen Phase angehören. Es ist jedoch auch möglich, Kombinationen beispielsweise eines wasserlöslichen und eines wasserunlöslichen Emulgators einzusetzen, wobei sich die einzelnen Vertreter, dann in unterschiedlichen Phasen befinden. Üblicherweise macht der wasserunlösliche Anteil 5 bis 95 und vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% der Zubereitung aus.

- Softener und Plastifizierungsmittel

Wasserlösliche Softener oder Plastifizierungsmittel werden den Kaugummizusammensetzungen hinzugegeben um die Kaubarkeit und das Kaugefühl zu verbessern und sind in den Mischungen typischerweise in Mengen von 0,5 bis 15 Gew.-% zugegeben. Typische Beispiele sind Glycerin, Lecithin sowie wässrige Lösungen von Sorbitol, gehärteten Stärkehydrolysaten oder Kornsirup.

- Süßstoffe

Als Süßstoffe kommen sowohl zuckerhaltige wie zuckerfreie Verbindungen in Frage, die in Mengen von 5 bis 95, vorzugsweise 20 bis 80 und insbesondere 30 bis 60 Gew.-% bezogen auf die Kaugummizusammensetzung eingesetzt werden. Typische Saccharid-Süßstoffe sind Sucrose, Dextrose, Maltose, Dextrin, getrockneter Invertzucker, Fructose, Levulose, Galactose, Kornsirup sowie deren Gemische. Als Zuckerersatzstoffe kommen Sorbitol, Mannitol, Xylitol, gehärtete Stärkehydrolysate, Maltitol und deren Gemische in Frage. Weiterhin kommen als Zusatzstoffe auch sogenannte HIAS („High Intensity Artificial Sweeteners“) in Betracht, wie beispielsweise Sucralose, Aspartam, Acesulfamsalze, Alitام, Saccharin und Saccharinsalze, Cyclamsäure und deren Salze, Glycyrrhizine, Dihydrochalcone, Thaumatin, Monellin und dergleichen alleine oder in Abmischungen. Besonders wirksam sind auch die hydrophoben HIAS, die Gegenstand der internationalen Patentanmeldung WO 02/091849 A1 (Wrigleys) sind. Die Einsatzmenge dieser Stoffe hängt in erster Linie von ihrem Leistungsvermögen ab und liegt typischerweise im Bereich von 0,02 bis 8 Gew.-%.

- Füllstoffe

Insbesondere für die Herstellung kalorienarmer Kaugummis eignen sich Füllstoffe wie beispielsweise Polydextrose, Raftilose, Rafitilin, Fructooligosaccharide (NutraFlora), Palatinoseoligosaccharide, Guar Gum Hydrolysate (Sun Fiber) sowie Dextrine.

- Geschmacksstoffe und Geschmacksverstärker

Die Auswahl an Geschmacksstoffen ist praktisch unbegrenzt und für das Wesen der Erfindung unkritisch. Üblicherweise liegt ihr Anteil bei 0,1 bis 15 und vorzugsweise 0,2 bis 5 Gew.-% bezogen auf die Kaugummizusammensetzung. Geeignete Geschmacksstoffe stellen beispielsweise essentielle Öle, synthetische Aromen und dergleichen dar, wie etwa Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Anisöl, Sternanisöl, Kümmelöl, Eukalyptusöl, Fenchelöl, Citronenöl, Wintergrünöl, Nelkenöl, Menthol und dergleichen.

- Weitere Hilfs- und Zusatzstoffe

Die Kaugummis können des weiteren Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten, die beispielsweise für die Zahnpflege, speziell zur Bekämpfung von Plaque und Gingivitis geeignet sind, wie z.B. Chlorhexidin, CPC oder Trichlosan. Weiter können pH-Regulatoren (z.B. Puffer oder Harnstoff), Wirkstoffe gegen Karies (z.B. Phosphate oder Fluoride), biogene Wirkstoffe (Antikörper, Enzyme, Koffein, Pflanzenextrakte) enthalten sein, solange diese Stoffe für Nahrungsmittel zugelassen sind und nicht in unerwünschter Weise miteinander in Wechselwirkung treten.

### Pflanzenextrakte und die darin enthaltenen Wirkstoffe

Im Sinne der Erfindung kommen solche Pflanzenextrakte in Frage, die über pharmakologische Wirkstoffe vom Typ der Polyphenole, insbesondere der Catechine, Flavonoide, Quercitrine und Resveratrole (z.B. Epicatechin, Epigallocatechin, Epigallocatechingallat, Theaflavin, Theaflavinmono/digallat), Flavonoidglykoside (z.B. Isoquercitrin, Kaempferol, Kaempferol-3-rhamnosid, Isorhamnetin, Luteolin, Luteolinglykosid, Sitosterolglyko-

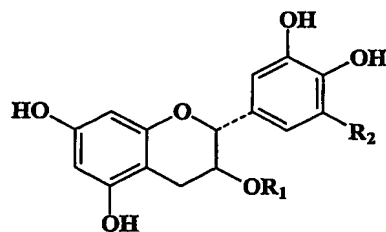
side, Ginkgolide, Bilobalide), Anthocyane (z.B. Delphinidin), Isoflavone und deren Glykoside (z.B. Daidzein, Genestein, Formononetin, Biochanin A, Ononin, Sissostrin), Iridoidglykoside, Harpagoside, Harpagide, Proambide, Anthocyanoside und Salicylate (z.B. Salicortin, Tremulacin) enthalten. Hierfür kommen in Betracht:

- *Ginkgo biloba*,

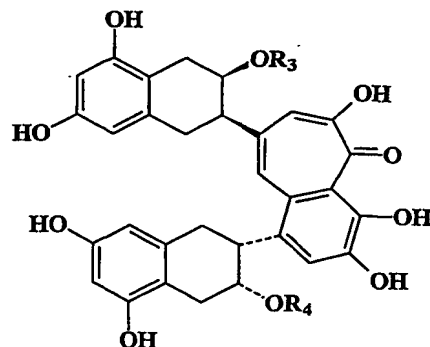
Die aktiven Inhaltsstoffe des Ginkgo sind vor allem Flavonoidglycoside („Ginkgoflavonoide“), die u.a. (Iso)Quercitin, Kaempferol, Kaempferol-3-rhamnoside, Isorhamnetin, Luteolin, Luteolinglykoside, Sitosterolglycoside sowie hexacyclische Terpenlactone umfassen, die als Ginkgolide bzw. Bilobalide bezeichnet werden. Die Wirkstoffe des Ginkgo sind dafür bekannt, dass sie u.a. der Neutralisation freier Radikale dienen und kommen insbesondere dann zum Einsatz, wenn es um die Prophylaxe bzw. Bekämpfung von Alterungserscheinungen des Organismus, speziell der Haut geht.

- *Camellia sinensis*,

Bei *Camellia sinensis* handelt es sich um den Grünen Tee, der als Wirkstoffe ("Tee-Tannine"), im wesentlichen Polyphenole, nämlich Epicatechin, Epigallocatechin, Epigallocatechingallat, Epigallocatechingallat, Theaflavin, Theaflavinmonogallat A oder B und Theaflavindigallat enthält, die sich angereichert in den Extrakten finden.



Catechine



Flavonoide

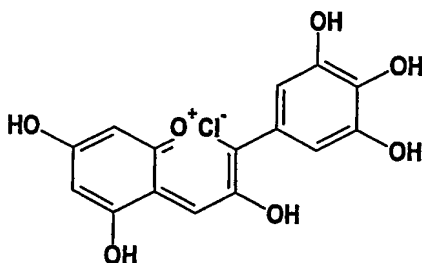


	R1	R2	R3	R4
(-) Epicatechin	H	H		
(-) Epigallocatechin	H	OH		
(-) Epicatechingallat	Galloyl	H		
(-) Epigallocatechingallat	Galloyl	OH		
Theaflavin			H	H
Theaflavinmonogallat A			Galloyl	H
Theaflavinmonogallat B			H	Galloyl
Theaflavindigallat			Galloyl	Galloyl

In der Regel weisen die frisch getrockneten Teeblätter Catechingehalte von 20 bis 25 Gew.-% auf, von denen allein das Epigallocatechingallat etwa 50 bis 70 Gew.-% ausmacht. Somit sind solche Mittel bevorzugt, die diesen Wirkstoff in besonders hohen Konzentrationen aufweisen. Die Wirkstoffe des Grünen Tees sind dafür bekannt, dass sie u.a. der Neutralisation freier Radikale dienen und kommen insbesondere dann zum Einsatz, wenn es um die Prophylaxe bzw. Bekämpfung von Alterungserscheinungen des Organismus, speziell der Haut geht.

- *Vaccinium myrtillus*

Unter der Bezeichnung *Vaccinium myrtillus* ist die gemeine Heidel- oder Blaubeere zu verstehen. Als aktive Wirkstoffe enthalten die *Vaccinium*-Extrakte eine Mischung aus mindestens 15 verschiedenen Anthocyanosiden, wie beispielsweise Delphinidin:



In der Regel enthalten die *Vaccinium*-Extrakte 20 bis 25 Gew.-% Anthocyanoside, 5 bis 10 Gew.-% Tannine sowie in geringen Mengen verschiedene Alkaloide (z.B.

Myrtin und Epimyrin), Phenolsäuren sowie Glycoside mit Quercitrin, Isoquercitrin und Hyperosid. Die Wirkstoffe der Heidelbeere sind ebenfalls dafür bekannt, dass sie u.a. der Neutralisation freier Radikale dienen und kommen insbesondere dann zum Einsatz, wenn es um die Prophylaxe bzw. Bekämpfung von Alterungserscheinungen des Organismus, speziell der Haut geht. Eine weitere Anwendung ist die Verbesserung des Sehrvermögens.

- *Vinis vitifera*

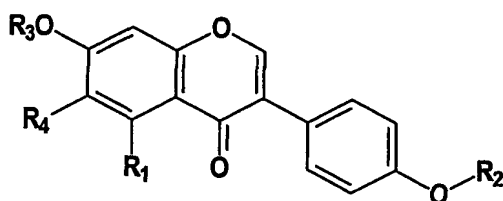
Unter der Bezeichnung *Vinis Vitifera* ist der Wein zu verstehen. Dabei enthalten die Traubensaatextrakte Polyphenole und speziell Catechine in der Regel in Mengen von bis zu 15 und vorzugsweise 10 bis 12 Gew.-%, die Traubenblätterextrakte Quercitine üblicherweise in Mengen von bis zu 5 und vorzugsweise 3 bis 4 Gew.-% und die Traubenschalenextrakte Resveratrole in Mengen von ebenfalls typisch bis zu 5 und vorzugsweise 3 bis 4 Gew.-%. Im Sinne der Erfindung können die einzelnen Extrakte bzw. Wirkstoffe oder deren (technische) Gemische eingesetzt werden. Die Wirkstoffe des Weins sind dafür bekannt, dass sie u.a. der Neutralisation freier Radikale dienen und kommen insbesondere dann zum Einsatz, wenn es um die Prophylaxe bzw. Bekämpfung von Alterungserscheinungen des Organismus, speziell der Haut geht. Eine weitere Einsatzmöglichkeit ist die Herzinfarktprophylaxe.

- *Olea europensis*

Die Olea-Extrakte, die vorzugsweise aus den Blättern des Olivenbaumes oder aus dem bei der Herstellung von Olivenöl anfallenden Abwasser gewonnen werden, sind reich an Polyphenolen, und enthalten üblicherweise 1 bis 40 Gew. % vorzugsweise 5 bis 30 Gew. %, besonders bevorzugt 10 bis 25 Gew. % und speziell 18 bis 22 Gew. % Oleuropein bezogen auf den Trockenextrakt. Die Wirkstoffe des Olivenbaums sind dafür bekannt, dass sie u.a. der Neutralisation freier Radikale dienen und kommen insbesondere dann zum Einsatz, wenn es um die Prophylaxe bzw. Bekämpfung von Alterungserscheinungen des Organismus, speziell der Haut geht.

- *Trifolium pratense*

Die Bezeichnung *Trifolium pratense* steht für den Rotklee oder das Kuhgras, welche als aktive Wirkstoffe Isoflavone und deren Glucoside, vor allem Daidzein, Genestein, Formononetin, Biochanin A, Ononin und Sissostrin der nachfolgenden allgemeinen Formel enthalten.

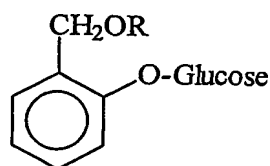


Isoflavonglucoside	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Daizidin	H	H	Glucose	H
Genistin	H	H	Glucose	OH
Ononin	H	CH <sub>3</sub>	Glucose	H
Sissostrin	H	CH <sub>3</sub>	Glucose	OH

Die Wirkstoffe des Rotklees sind dafür bekannt, dass sie u.a. zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Klimakteriumserscheinungen, Diabetes, Alzheimer, Herz-Kreislauferkrankungen und Krebs eingesetzt werden.

- *Salix alba*

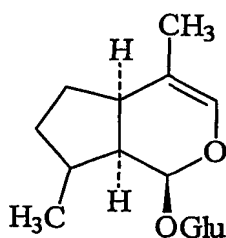
Unter der lateinischen Bezeichnung *Salix* (pharmakologisch : *Salix cortex*) verbirgt sich die Pflanzenfamilie der Weiden, die in ganz Europa, Asien und Nordamerika verbreitet ist. Extrakte aus Weidenrinde wurden schon im antiken Griechenland zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, verbreitet im Mittelalter war ein Weidenaufguss als fiebersenkendes Mittel. Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter *Salix*-Extrakten Zubereitungen zu verstehen, die beispielsweise auf Basis von *Salix alba*, *Salix purpurea*, *Salix fragilis*, *Salix pentandra* und/oder *Salix daphnoides* erhalten werden. Anstelle der Weidenextrakte können auch die aktiven Prinzipien eingesetzt werden, bei denen es sich um phenolische Glykoside und überwiegend um Salicylate, wie insbesondere Salicin (s.u.), Salicortin und Tremulacin handelt.



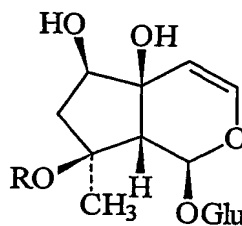
Die Wirkstoffe des Salix sind dafür bekannt, dass sie u.a. zur Prophylaxe bzw. Behandlung von rheumatischer Arthritis eingesetzt werden.

- *Harpagophytum procumbens*

Unter der lateinischen Bezeichnung *Harpagophytum procumbens* (pharmakologisch : *Harpagophyti radix*) verbirgt sich die Teufelskrallenwurzel (auch als Holzspinne bekannt). Zu Hause in der Kalahariwüste, den Steppen Namibias, Madagaskar und Südafrika, bezieht sich die Bezeichnung Teufelskralle auf die Haken, mit denen die Früchte überzogen sind. Die Teufelskralle ist ein fester Bestandteil der traditionellen afrikanischen Medizin und wird vor allem wegen ihrer analgetischen und anti-inflammatorischen Eigenschaften geschätzt; ihr werden jedoch auch Eigenschaften als Antirheumatikum zugeschrieben, obschon in-vitro und in-vivo Studien bisher zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt haben. Chemisch betrachtet, enthalten Harpagophytum-Extrakte vor allem Iridoidglykide, Harpagoside, Harpagide und Procumbide.



Iridoidglucosid



$\text{R} = \text{H} = \text{Harpagid}$

$\text{R} = \text{PhCH=CHCO-} = \text{Harpagosid}$

Daneben sind enthalten Stachyose, freie und glycosylierte Phytosterole (z.B.  $\beta$ -Sitosterol), Flavonoide (z.B. Kaempferol, Luteolin), Phenolsäuren und glycosidi-

sche Phenylpropansäureester (z.B. Verbacoside, Isoacteoside). Die Wirkstoffe der Teufelskrallenwurzel sind dafür bekannt, dass sie u.a. zur Prophylaxe bzw. Behandlung von rheumatischer Arthritis eingesetzt werden.

### Extraktion

Die Herstellung der Extrakte kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. beispielsweise durch wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Auszug der Pflanzen bzw. Pflanzenteile bzw. der Blätter oder Früchte. Geeignet sind alle herkömmlichen Extraktionsverfahren wie z.B. Mazeration, Remazeration, Digestion, Bewegungsmazeration, Wirbelextraktion, Ultraschallextraktion, Gegenstromextraktion, Perkolation, Reperkolation, Evakolation (Extraktion unter vermindertem Druck), Diakolation oder Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss. Für den großtechnischen Einsatz vorteilhaft ist die Perkulationsmethode. Als Ausgangsmaterial können frische Pflanzen oder Pflanzenteile eingesetzt werden, üblicherweise wird jedoch von getrockneten Pflanzen und/oder Pflanzenteilen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Gefriermahlung genannt. Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können organische Lösungsmittel, Wasser (vorzugsweise heißes Wasser einer Temperatur von über 80 °C und insbesondere von über 95 °C) oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alkohole mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Methanol, Ethanol, Pentan, Hexan, Heptan, Aceton, Propylenglykolen, Polyethylenglykolen sowie Ethylacetat sowie Mischungen hieraus sowie deren wässrige Gemische. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100 °C, bevorzugt bei 30 bis 90 °C, insbesondere bei 60 bis 80 °C. In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Extraktion unter Inertgasatmosphäre zur Vermeidung der Oxidation der Wirkstoffe des Extraktes. Dies ist insbesondere bei Extraktionen bei Temperaturen über 40 °C von Bedeutung. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extraktionstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzentration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem beliebigen Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt. Typische Ausbeuten (=

Trockensubstanzmenge des Extraktes bezogen auf eingesetzte Rohstoffmenge) bei der Extraktion getrockneter Blätter liegen im Bereich von 3 bis 15, insbesondere 6 bis 10 Gew.-%. Die vorliegende Erfindung umfasst die Erkenntnis, dass die Extraktionsbedingungen sowie die Ausbeuten der Endextrakte vom Fachmann je nach gewünschtem Einsatzgebiet gewählt werden können. Diese Extrakte, die in der Regel Aktivsubstanzhaltgehalte (= Feststoffgehalte) im Bereich von 0,5 bis 10 Gew.-% aufweisen, können als solche eingesetzt werden, es ist jedoch ebenfalls möglich, das Lösungsmittel durch Trocknung, insbesondere durch Sprüh- oder Gefriertrocknung vollständig zu entfernen, wobei ein intensiv rot gefärbter Feststoff zurückbleibt. Die Extrakte können auch als Ausgangsstoffe für die Gewinnung der oben genannten reinen Wirkstoffe dienen, sofern diese nicht auf synthetischem Wege einfacher und kostengünstiger hergestellt werden können. Demzufolge kann der Wirkstoffgehalt in den Extrakten 5 bis 100, vorzugsweise 50 bis 95 Gew.-% betragen. Die Extrakte selbst können als wässrige und/oder in organischen Solventien gelöste Zubereitungen sowie als sprüh- bzw. gefriertrocknete, wasserfreie Feststoffe vorliegen. Als organische Lösungsmittel kommen in diesem Zusammenhang beispielsweise die aliphatischen Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (z.B. Ethanol), Ketone (z.B. Aceton), Halogenkohlenwasserstoffe (z.B. Chloroform oder Methylenchlorid), niedere Ester oder Polyole (z.B. Glycerin oder Glycole) in Frage.

#### Chitosanmikrokapseln

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die Pflanzenextrakte bzw. die darin enthaltenen Wirkstoffe in verkapselter Form eingesetzt werden, so dass deren Freisetzung bei Kauen verzögert erfolgt und das Geschmackserlebnis länger anhält. Unter dem Begriff "Mikrokapsel" werden vom Fachmann sphärische Aggregate mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,0001 bis etwa 5 mm verstanden, die mindestens einen festen oder flüssigen Kern enthalten, der von mindestens einer kontinuierlichen Hülle umschlossen ist. Genauer gesagt handelt es sich um mit filmbildenden Polymeren umhüllte feindisperse flüssige oder feste Phasen, bei deren Herstellung sich die Polymere nach Emulgierung und Koazervation oder Grenzflächenpolymerisation auf dem einzuhüllenden Material niederschlagen. Chitosanmikrokapseln und Verfahren zu ihrer Herstellung sind Gegenstand früherer Patenmeldungen der Patentanmelderin [WO 01/01926, WO 01/01927, WO 01/01928, WO 01/01929]. Mikrokapseln mit mittleren Durchmessern im Bereich von 0,0001 bis 5, vorzugsweise 0,001 bis 0,5 und insbesondere 0,005 bis 0,1 mm, bestehend aus einer Hüllmembran und einer die Wirkstoffe enthaltenden Matrix, die als Komponente (c) in Betracht kommen, können vorzugsweise erhalten werden, indem man

- (a1) aus Gelbildnern, Chitosanen und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (a2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (a3) die dispergierte Matrix mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (b1) aus Gelbildnern, anionischen Polymeren und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (b2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (b3) die dispergierte Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (c1) wässrige Wirkstoffzubereitungen mit Ölkörpern in Gegenwart von Emulgatoren zu O/W-Emulsionen verarbeitet,
- (c2) die so erhaltenen Emulsionen mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt,
- (c3) die so erhaltene Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen in Kontakt bringt und
- (c4) die so erhaltenen Verkapselungsprodukte von der wässrigen Phase abtrennt.

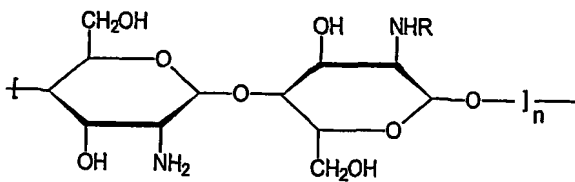
- Gelbildner

Im Sinne der Erfindung werden als Gelbildner vorzugsweise solche Stoffe in Betracht gezogen, welche die Eigenschaft zeigen in wässriger Lösung bei Temperaturen oberhalb von 40 °C Gele zu bilden. Typische Beispiele hierfür sind Heteropolysaccharide und Proteine. Als thermogelierende Heteropolysaccharide kommen vorzugsweise Agarosen in Frage, welche in Form des aus Rotalgen zu gewinnenden Agar-Agar auch zusammen mit bis zu 30 Gew.-% nicht-gelbildenden Agaropektinen vorliegen können. Hauptbestandteil der Agarosen sind lineare Polysaccharide aus D-Galaktose und 3,6-Anhydro-L-galaktose, die alternierend  $\beta$ -1,3- und  $\beta$ -1,4-glykosidisch verknüpft sind. Die Heteropolysaccharide besitzen vorzugsweise ein Molekulargewicht im Bereich von 110.000 bis 160.000 und sind sowohl farb- als auch geschmacklos. Als Alternativen kommen Pektine, Xanthane (auch Xanthan Gum) sowie deren Mischungen in Frage. Es sind weiterhin solche Typen

bevorzugt, die noch in 1-Gew.-%iger wässriger Lösung Gele bilden, die nicht unterhalb von 80 °C schmelzen und sich bereits oberhalb von 40 °C wieder verfestigen. Aus der Gruppe der thermogelierenden Proteine seien exemplarisch die verschiedenen Gelatine-Typen genannt.

- Chitosane

Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden – idealisierten – Monomerbaustein enthalten:



Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren, das erstmals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 10.000 bis 500.000 bzw. 800.000 bis 1.200.000 Dalton aufweisen und/oder eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 5000 mPas, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88 % und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% besitzen. Aus Grün-



den der besseren Wasserlöslichkeit werden die Chitosane in der Regel in Form ihrer Salze, vorzugsweise als Glycolate eingesetzt.

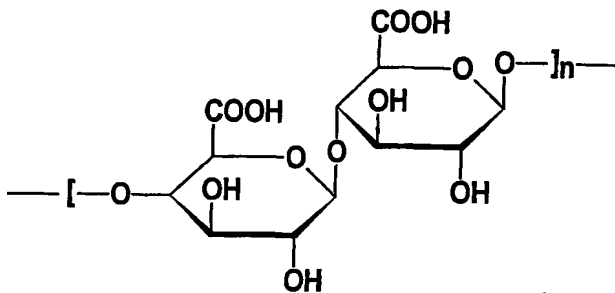
- Ölphase

Die Matrix kann vor der Bildung der Membran optional in einer Ölphase dispergiert werden. Als Öle kommen für diesen Zweck beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristylrucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylerucat, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Steaylerucat, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyloleat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleylerucat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenyleleat, Behenylbehenat, Behenylrucat, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyloleat, Erucylbehenat und Erucylrucat. Daneben eignen sich Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglycerid-mischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische

bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. wie Squalan, Squalen oder Dialkylcyclohexane in Betracht.

- Anionpolymere

Die anionische Polymere haben die Aufgabe, mit den Chitosanen Membranen zu bilden. Für diesen Zweck eignen sich vorzugsweise Salze der Alginsäure. Bei der Alginsäure handelt es sich um ein Gemisch carboxylgruppenhaltiger Polysaccharide mit folgendem idealisierten Monomerbaustein:



Das durchschnittliche Molekulargewicht der Alginsäuren bzw. der Alginat liegt im Bereich von 150.000 bis 250.000. Dabei sind als Salze der Alginsäure sowohl deren vollständige als auch deren partiellen Neutralisationsprodukte zu verstehen, insbesondere die Alkalisalze und hierunter vorzugsweise das Natriumalginat („Algin“) sowie die Ammonium- und Erdalkalisalze. besonders bevorzugt sind Mischalginat, wie z.B. Natrium/Magnesium- oder Natrium/Calciumalginat. In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung kommen für diesen Zweck jedoch auch anionische Chitosanderivate, wie z.B. Carboxylierungs- und vor allem Succinylierungsprodukte in Frage. Alternativ kommen auch Poly(meth)acrylate mit durchschnittlichen Molekulargewichten im Bereich von 5.000 bis 50.000 Dalton sowie die verschiedenen Carboxymethylcellulosen in Frage. Anstelle der anionischen Polymeren können für die Ausbildung der Hüllmembran auch anionische Tenside oder niedermolekulare anorganische Salze, wie beispielsweise Pyrophosphate eingesetzt werden.

- Emulgatoren

Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe sowie Alkylamine mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest;
- Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alk(en)ylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- Anlagerungsprodukte von 1 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- Partialester von Glycerin und/oder Sorbitan mit ungesättigten, linearen oder gesättigten, verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Partialester von Polyglycerin (durchschnittlicher Eigenkondensationsgrad 2 bis 8), Polyethylenglycol (Molekulargewicht 400 bis 5000), Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Zuckeralkoholen (z.B. Sorbit), Alkylglucosiden (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucosiden (z.B. Cellulose) mit gesättigten und/oder ungesättigten, linearen oder verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;
- Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin.
- Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- Wollwachsalkohole;
- Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;
- Block-Copolymere z.B. Polyethylenglycol-30 Dipolyhydroxystearate;
- Polymeremulgatoren, z.B. Pemulen-Typen (TR-1, TR-2) von Goodrich;
- Polyalkylenglycole sowie
- Glycerincarbonat.

### Herstellung der Chitosanmikrokapseln

Zur Herstellung der Mikrokapseln stellt man üblicherweise eine 1 bis 10, vorzugsweise 2 bis 5 Gew.-%ige wässrige Lösung des Gelbildners, vorzugsweise des Agar-Agars her und erhitzt diese unter Rückfluss. In der Siedehitze, vorzugsweise bei 80 bis 100°C, wird eine zweite wässrige Lösung zugegeben, welche das Chitosan in Mengen von 0,1 bis 2, vorzugsweise 0,25 bis 0,5 Gew.-% und den Wirkstoffen in Mengen von 0,1 bis 25 und insbesondere 0,25 bis 10 Gew.-% enthält; diese Mischung wird als Matrix bezeichnet. Die Beladung der Mikrokapseln mit Wirkstoffen kann daher ebenfalls 0,1 bis 25 Gew.-% bezogen auf das Kapselgewicht betragen. Falls gewünscht, können zu diesem Zeitpunkt zur Viskositätseinstellung auch wasserunlösliche Bestandteile, beispielsweise anorganische Pigmente zugegeben werden, wobei man diese in der Regel in Form von wässrigen oder wässrig/alkoholischen Dispersionen zusetzt. Zur Emulgierung bzw. Dispergierung der Wirkstoffe kann es ferner von Nutzen sein, der Matrix Emulgatoren und/oder Lösungsvermittler hinzuzugeben. Nach der Herstellung der Matrix aus Gelbildner, Chitosan und Wirkstoffen kann die Matrix optional in einer Ölphase unter starker Scherung sehr fein dispergiert werden, um bei der nachfolgenden Verkapselung möglichst kleine Teilchen herzustellen. Dabei hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, die Matrix auf Temperaturen im Bereich von 40 bis 60 °C zu erwärmen, während man die Ölphase auf 10 bis 20 °C kühlt. Im letzten, nun wieder obligatorischen Schritt erfolgt dann die eigentliche Verkapselung, d.h. die Ausbildung der Hüllmembran durch Inkontaktbringen des Chitosans in der Matrix mit den anionischen Polymeren. Hierzu empfiehlt es sich, die gegebenenfalls in der Ölphase dispergierte Matrix bei einer Temperatur im Bereich von 40 bis 100, vorzugsweise 50 bis 60 °C mit einer wässrigen, etwa 1 bis 50 und vorzugsweise 10 bis 15 Gew.-%ige wässrigen Lösung des Anionpolymers zu behandeln und dabei - falls erforderlich - gleichzeitig oder nachträglich die Ölphase zu entfernen. Die dabei resultierenden wässrigen Zubereitungen weisen in der Regel einen Mikrokapselgehalt im Bereich von 1 bis 10 Gew.-% auf. In manchen Fällen kann es dabei von Vorteil sein, wenn die Lösung der Polymeren weitere Inhaltsstoffe, beispielsweise Emulgatoren oder Konservierungsmittel enthält. Nach Filtration werden Mikrokapseln erhalten, welche im Mittel einen Durchmesser im Bereich von vorzugsweise etwa 1 mm aufweisen. Es empfiehlt sich, die Kapseln zu sieben, um eine möglichst gleichmäßige Größenverteilung sicherzustellen. Die so erhaltenen Mikrokapseln können im herstellungsbedingten Rahmen eine beliebige Form aufweisen, sie sind jedoch bevorzugt näherungsweise kugelförmig. Alternativ kann man die Anionpolymere auch zur Herstellung der Matrix einsetzen und die Verkapselung mit den Chitosanen durchführen.

In einem alternativen Verfahren wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mikrokapseln zunächst eine O/W-Emulsion zubereitet, welche neben dem Ölkörper, Wasser und den Wirkstoffen eine wirksame Menge Emulgator enthält. Zur Herstellung der Matrix wird diese Zubereitung unter starkem Rühren mit einer entsprechenden Menge einer wässrigen Anionpolymerlösung versetzt. Die Membranbildung erfolgt durch Zugabe der Chitosanlösung. Der gesamte Vorgang findet vorzugsweise im schwach sauren Bereich bei pH = 3 bis 4 statt. Falls erforderlich erfolgt die pH-Einstellung durch Zugabe von Mineralsäure. Nach der Membranbildung wird der pH-Wert auf 5 bis 6 angehoben, beispielsweise durch Zugabe von Triethanolamin oder einer anderen Base. Hierbei kommt es zu einem Anstieg der Viskosität, die durch Zugabe von weiteren Verdickungsmitteln, wie z.B. Polysacchariden, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginaten und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, höhermolekularen Polyethylenglycolmono- und -diesten von Fettsäuren, Polyacrylaten, Polyacrylamiden und dergleichen noch unterstützt werden kann. Abschließend werden die Mikrokapseln von der wässrigen Phase beispielsweise durch Dekantieren, Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt. Die Chitosanmikrokapseln können in den Kaugummizubereitungen in Mengen von 0,1 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 8 und insbesondere 1 bis 5 Gew.-% enthalten sein.

#### Herstellung der Kaugummizusammensetzungen

Die Vermischung der Komponenten kann in jeder bekannten und daher herkömmlichen Weise erfolgen. Dazu gehört insbesondere auch das Aufschmelzen, um Komponenten mit unterschiedlichen Schmelzpunkten besser gemeinsam verarbeiten zu können. Die fertigen Zubereitungen können dann in beliebige stückige Formen gebracht werden, also beispielsweise Streifen, Blöcke, Kugeln und dergleichen. Ebenfalls ist es möglich, zunächst eine Grundmasse herzustellen und diese dann mit ausgewählten Komponenten zu beschichten. Typischerweise besitzen die Kaugummizubereitungen folgenden Zusammensetzung;

- (a) 5 bis 49 Gew.-% wasserunlösliche Basisanteile,
- (b) 5 bis 49 Gew.-% wasserlöslichen Anteil, und
- (c) 2 bis 10 Gew.-% gegebenenfalls verkapselte Pflanzenextrakte bzw. deren Wirkstoffe

mit der Maßgabe, dass sich die Mengenangaben zu 100 Gew.-% ergänzen.

### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die neuen Kaugummizubereitungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie infolge ihres Gehaltes an pflanzlichen Wirkstoffen sowohl Alterungserscheinungen des Organismus, insbesondere der Haut entgegenwirken, als auch eine Prophylaxe gegenüber schwerwiegenden Erkrankungen, wie z.B. Arthritis darstellen. Nicht endgültig bewiesen, aber durch eine Reihe von Forschungsberichten nahegelegt, ist auch eine vorbeugende Wirkung gegenüber Krebs. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft daher die Verwendung von Extrakten der Pflanzen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Vitis vitifera*, *Olea europensis*, *Trifolium pratense*, *Salix (alba)*, *Harpagophytum procumbens* sowie deren Gemischen sowie den darin enthaltenen Wirkstoffen, insbesondere solchen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Catechinen, Flavonoiden, Quercitrinen, Resveratrolen, Flavonoidglykosiden, Isoflavonen, Isoflavonglykosiden, Iridoidglykosiden, Harpagosiden, Harpagiden, Proambiden, Anthocyanosiden, und Salicylaten sowie deren Gemischen zur Herstellung von Kaugummizubereitungen, in denen diese in Mengen von in Mengen von 0,1 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 8 und insbesondere 1 bis 5 Gew.-% enthalten sein können. In der folgenden Tabelle 1 sind eine Reihe von typischen Formulierungsbeispielen gegeben.

## Beispiele

---

### Beispiel 1

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g getrockneter *Ginkgo biloba* Extrakt, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

### Beispiel 2

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g getrockneter *Camellia sinensis* Extrakt K, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

### Beispiel 3

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g getrockneter *Vaccinium myrtillus* Extrakt, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene

Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

#### Beispiel 4

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g getrockneter *Vitis vitifera* Extrakt, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

#### Beispiel 5

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g getrockneter *Trifolium pratense* Extrakt, 0,5 g Phenonip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

#### Beispiel 6

In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer Lösung von 10 g Glycerin 90 ml Wasser und dann mit einer Zubereitung von 2,5 g Natriumalginat in Form einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung, 1 g getrockneter *Olea europensis* Extrakt, 0,5 g Pheno-



nip® und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in 64 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 1 Gew.-%ige Lösung von Chitosanglycolat in Wasser getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

In der folgenden Tabelle 1 sind eine Reihe von Formulierungsbeispielen angegeben.

**Tabelle 1:**  
**Formulierungsbeispiele (Mengenangaben als Gew.-%)**

[illegible]

## Patentansprüche

---

1. Kaugummizusammensetzungen, enthaltend
  - (a) einen wasserunlöslichen Basisanteil,
  - (b) einen wasserlöslichen Anteil, und
  - (c) Extrakte von Pflanzen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von *Ginkgo biloba*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Vitis vitifera*, *Olea europensis*, *Trifolium pratense*, *Salix (alba)*, *Harpagophytum procumbens* sowie deren Gemischen.
2. Kaugummizusammensetzungen, enthaltend
  - (a) einen wasserunlöslichen Basisanteil,
  - (b) einen wasserlöslichen Anteil, und
  - (c) pflanzlichen Wirkstoffen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Catechinen, Flavonoiden, Quercitrinen, Resveratrolen, Flavonoidglykosiden, Isoflavonen, Isoflavonglykosiden, Iridoidglykosiden, Harpagosiden, Harpagiden, Proambiden, Anthocyanosiden, und Salicylaten sowie deren Gemischen.
3. Zusammensetzungen nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Komponente (a) wasserunlösliche Anteile enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von natürlichen oder synthetischen Elastomeren, Harzen, Fetten und Ölen, Weichmachern, Füllstoffen, Softenern, Farbstoffen und Wachsen.
4. Zusammensetzungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die Komponente (a) in Mengen von 5 bis 95 Gew.-% enthalten.
5. Zusammensetzungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Komponente (b) wasserlösliche Anteile enthalten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Softenern, Süßstoffen, Füllstoffen, Geschmacksstoffen, Geschmacksverstärkern, Emulgatoren, Farbstoffen, Säuerungsmitteln, und Antioxidantien.

6. Zusammensetzungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die Komponente (b) in Mengen von 5 bis 95 Gew.-% enthalten.
7. Zusammensetzungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Komponente (c) Mikrokapseln mit mittleren Durchmessern im Bereich von 0,0001 bis 5 mm, bestehend aus einer Hüllmembran und einer die Pflanzenextrakte und/oder die pflanzlichen Wirkstoffe enthaltenden Matrix aufweisen, die dadurch erhältlich sind, dass man
  - (a1) aus Gelbildnern, Chitosanen und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
  - (a2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
  - (a3) die dispergierte Matrix mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.oder
  - (b1) aus Gelbildnern, anionischen Polymeren und Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
  - (b2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
  - (b3) die dispergierte Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.oder
  - (c1) wässrige Wirkstoffzubereitungen mit Ölkörpern in Gegenwart von Emulgatoren zu O/W-Emulsionen verarbeitet,
  - (c2) die so erhaltenen Emulsionen mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt,
  - (c3) die so erhaltene Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen in Kontakt bringt und
  - (c4) die so erhaltenen Verkapselungsprodukte von der wässrigen Phase abtrennt.
8. Zusammensetzungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie die Komponente (c) in Mengen von 0,1 bis 10 Gew.-% enthalten.

9. Zusammensetzungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie
- (a) 5 bis 49 Gew.-% wasserunlösliche Basisanteile,
  - (b) 5 bis 49 Gew.-% wasserlöslichen Anteil, und
  - (c) 2 bis 10 Gew.-% gegebenenfalls verkapselte Pflanzenextrakte und/oder die pflanzlichen Wirkstoffe
- mit der Maßgabe enthalten, dass sich die Mengenangaben zu 100 Gew.-% ergänzen.
10. Verwendung von Pflanzenextrakten nach Anspruch 1 oder die darin enthaltenen pflanzlichen Wirkstoffe nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kaugummizubereitungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/14600

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/00 A23G3/30 A23L1/22 B01J13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K A23G A23L B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/35296 A (CORRIVEAU CHRISTINE L ;GREENBERG MICHAEL J (US); RUSSELL MICHAEL P) 22 June 2000 (2000-06-22) page 13; claim 1	1-6, 8-10
X	US 4 775 537 A (GLASS MICHAEL ET AL) 4 October 1988 (1988-10-04) claims 1, 4, 16	1, 3-6, 8-10
X	US 5 795 616 A (GREENBERG MICHAEL J) 18 August 1998 (1998-08-18) claims 5, 12	1-6, 8-10
A	US 2002/160109 A1 (CHEN ALVIN UN-TEH ET AL) 31 October 2002 (2002-10-31) example 5	7-9
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2004

Date of mailing of the international search report

11/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Groh, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/14600

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 217 109 A (CAPPELLARI ROBERTO) 8 April 1987 (1987-04-08) the whole document ----	7-9
A	FEIT O ET AL: "CHITOSAN: A UNIQUE POLYSACCHARIDE FOR DRUG DELIVERY" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 24, no. 11, November 1998 (1998-11), pages 979-993, XP008005984 ISSN: 0363-9045 the whole document -----	7-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14600

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0035296	A	22-06-2000	WO 9823165 A1	04-06-1998
			US 6165516 A	26-12-2000
			AU 1274597 A	22-06-1998
			AU 1338297 A	22-06-1998
			AU 719781 B2	18-05-2000
			AU 1743297 A	22-06-1998
			CA 2271889 A1	04-06-1998
			CA 2272703 A1	04-06-1998
			CA 2273034 A1	04-06-1998
			DE 69630151 D1	30-10-2003
			EP 0969733 A1	12-01-2000
			EP 0979039 A1	16-02-2000
			EP 0967883 A1	05-01-2000
			WO 9823166 A1	04-06-1998
			WO 9823167 A1	04-06-1998
			WO 0035296 A1	22-06-2000
			WO 0035298 A1	22-06-2000
			US 2003180414 A1	25-09-2003
			AU 1937700 A	03-07-2000
			AU 765999 B2	09-10-2003
			AU 2184300 A	03-07-2000
			BR 9916302 A	18-11-2003
			BR 9916303 A	02-10-2001
			BR 9916304 A	13-11-2001
			CA 2355777 A1	22-06-2000
			CA 2355779 A1	22-06-2000
			CN 1354624 T	19-06-2002
			CN 1330516 T	09-01-2002
			EP 1139773 A1	10-10-2001
			EP 1139774 A1	10-10-2001
			EP 1221863 A1	17-07-2002
			US 2002164398 A1	07-11-2002
			WO 0035295 A1	22-06-2000
			US 6586023 B1	01-07-2003
			US 6627234 B1	30-09-2003
			US 2001021403 A1	13-09-2001
			US 2001021373 A1	13-09-2001
			US 2002012633 A1	31-01-2002
US 4775537	A	04-10-1988	AU 609459 B2	02-05-1991
			AU 1406488 A	03-11-1988
			EP 0289462 A2	02-11-1988
			JP 1277453 A	07-11-1989
			PH 24349 A	13-06-1990
			PT 87348 A ,B	01-05-1988
			ZA 8801428 A	22-08-1988
US 5795616	A	18-08-1998	NONE	
US 2002160109	A1	31-10-2002	US 2003230819 A1	18-12-2003
			EP 1404516 A2	07-04-2004
			WO 03053325 A2	03-07-2003
EP 0217109	A	08-04-1987	IT 1189727 B	04-02-1988
			EP 0217109 A2	08-04-1987



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Anmeldezeichen

PCT/EP 03/14600

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/00 A23G3/30 A23L1/22 B01J13/02

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A23G A23L B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
X	WO 00/35296 A (CORRIVEAU CHRISTINE L ; GREENBERG MICHAEL J (US); RUSSELL MICHAEL P) 22. Juni 2000 (2000-06-22) Seite 13; Anspruch 1	1-6, 8-10
X	US 4 775 537 A (GLASS MICHAEL ET AL) 4. Oktober 1988 (1988-10-04) Ansprüche 1, 4, 16	1, 3-6, 8-10
X	US 5 795 616 A (GREENBERG MICHAEL J) 18. August 1998 (1998-08-18) Ansprüche 5, 12	1-6, 8-10
A	US 2002/160109 A1 (CHEN ALVIN UN-TEH ET AL) 31. Oktober 2002 (2002-10-31) Beispiel 5	7-9

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. April 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/05/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Groh, B

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14600

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	EP 0 217 109 A (CAPPELLARI ROBERTO) 8. April 1987 (1987-04-08) das ganze Dokument	7-9
A	FEIT O ET AL: "CHITOSAN: A UNIQUE POLYSACCHARIDE FOR DRUG DELIVERY" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, Bd. 24, Nr. 11, November 1998 (1998-11), Seiten 979-993, XP008005984 ISSN: 0363-9045 das ganze Dokument	7-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14600

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0035296	A	22-06-2000	
		WO 9823165 A1	04-06-1998
		US 6165516 A	26-12-2000
		AU 1274597 A	22-06-1998
		AU 1338297 A	22-06-1998
		AU 719781 B2	18-05-2000
		AU 1743297 A	22-06-1998
		CA 2271889 A1	04-06-1998
		CA 2272703 A1	04-06-1998
		CA 2273034 A1	04-06-1998
		DE 69630151 D1	30-10-2003
		EP 0969733 A1	12-01-2000
		EP 0979039 A1	16-02-2000
		EP 0967883 A1	05-01-2000
		WO 9823166 A1	04-06-1998
		WO 9823167 A1	04-06-1998
		WO 0035296 A1	22-06-2000
		WO 0035298 A1	22-06-2000
		US 2003180414 A1	25-09-2003
		AU 1937700 A	03-07-2000
		AU 765999 B2	09-10-2003
		AU 2184300 A	03-07-2000
		BR 9916302 A	18-11-2003
		BR 9916303 A	02-10-2001
		BR 9916304 A	13-11-2001
		CA 2355777 A1	22-06-2000
		CA 2355779 A1	22-06-2000
		CN 1354624 T	19-06-2002
		CN 1330516 T	09-01-2002
		EP 1139773 A1	10-10-2001
		EP 1139774 A1	10-10-2001
		EP 1221863 A1	17-07-2002
		US 2002164398 A1	07-11-2002
		WO 0035295 A1	22-06-2000
		US 6586023 B1	01-07-2003
		US 6627234 B1	30-09-2003
		US 2001021403 A1	13-09-2001
		US 2001021373 A1	13-09-2001
		US 2002012633 A1	31-01-2002
US 4775537	A	04-10-1988	
		AU 609459 B2	02-05-1991
		AU 1406488 A	03-11-1988
		EP 0289462 A2	02-11-1988
		JP 1277453 A	07-11-1989
		PH 24349 A	13-06-1990
		PT 87348 A ,B	01-05-1988
		ZA 8801428 A	22-08-1988
US 5795616	A	18-08-1998	
		KEINE	
US 2002160109	A1	31-10-2002	
		US 2003230819 A1	18-12-2003
		EP 1404516 A2	07-04-2004
		WO 03053325 A2	03-07-2003
EP 0217109	A	08-04-1987	
		IT 1189727 B	04-02-1988
		EP 0217109 A2	08-04-1987

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☒ OTHER: Punch Holes

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**